





**COMPOSITION COSMETIQUE CONTENANT AU MOINS UNE HUILE EXTRAITE
DE GRAINES DE CUCURBITACEES, SON UTILISATION COSMETIQUE,
THERAPEUTIQUE ET ALIMENTAIRE**

Patent number: FR2826579
Publication date: 2003-01-03
Inventor: PICCARDI NATHALIE; SMADJA JACQUELINE; MSIKA
PHILIPPE; GRONDIN ISABELLE; PICCIRILLI ANTOINE
Applicant: PHARMASCIENCE LAB (FR)
Classification:
- **international:** A61K35/78; A61K7/48; A61P17/00; A61P13/08
- **european:** A61K35/78; A23L1/30C; A61K8/92C; A61Q5/00;
A61Q5/02; A61Q7/00; A61Q7/02; A61Q19/00;
A61Q19/10
Application number: FR20010008648 20010629
Priority number(s): FR20010008648 20010629

Also published as:

 WO03002088 (A3)
 WO03002088 (A2)
 EP1401383 (A3)
 EP1401383 (A2)

Abstract of FR2826579

The invention concerns the use of at least an oil derived from the seeds of the gourd family selected from the group consisting of Lagenaria, Luffa and Momordica, for preparing a composition designed to inhibit 5 alpha -reductase activity, and the use of said oil for preparing a composition for treating prostatic hypertrophy, prostatic adenoma, acne, hyperseborrhea, alopecia, and hirsutism. The invention also concerns cosmetic treatment methods, in particular for greasy skin. The invention further concerns the use of at least an oil derived from seeds of the gourd family in a nutritional food composition for humans and/or animals as additive for inhibiting 5 alpha reductase activity.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 826 579

②① N° d'enregistrement national : 01 08648

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 35/78, A 61 K 7/48, A 61 P 17/00, 13/08

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 29.06.01.

③⑦ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES PHARMASCIENCE
Société anonyme — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 03.01.03 Bulletin 03/01.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦② Inventeur(s) : PICCIRILLI ANTOINE, SMADJA
JACQUELINE, MSIKA PHILIPPE, GRONDIN ISA-
BELLE et PICCARDI NATHALIE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ COMPOSITION COSMETIQUE CONTENANT AU MOINS UNE HUILE EXTRAITE DE GRAINES DE CUCURBITACEES, SON UTILISATION COSMETIQUE, THERAPEUTIQUE ET ALIMENTAIRE.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition cosmétique contenant au moins une huile extraite de graines de cucurbitacées choisies dans le groupe constitué par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica, ainsi qu'à des méthodes de traitement cosmétique, notamment de la peau grasse. L'invention concerne également l'utilisation d'au moins une huile de graines de cucurbitacées pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à inhiber l'activité de la 5 α -réductase, ainsi qu'à l'utilisation d'une telle huile pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de l'hypertrophie prostatique, de l'adénome prostatique, de l'acné, de l'hyperséborrhée, de l'alopécie, et de l'hirsutisme. L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins une huile de graines de cucurbitacées dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal en tant qu'additif agissant pour inhiber l'activité de la 5- α -réductase.

FR 2 826 579 - A1



Les fruits renferment des graines noires et ovales dont la teneur en lipides est comprise entre 20 et 30% en poids.

La margoze du genre *Momordica charantia* provient de l'Inde mais est aussi cultivée sur l'île de la Réunion. C'est une herbacée annuelle, qui peut donner des
5 lianes de 2 mètres, et dont les fruits oblongs de couleur verte contiennent des graines plates. La teneur en lipides de ces graines est de 30% environ en poids.

Les cucurbitacées tropicales telles que le *Luffa cylindrica* ont déjà été utilisées dans des applications cosmétiques, mais l'huile extraite des graines de ces cucurbitacées, contenant les lipides totaux de ces graines, n'a jamais été utilisée dans
10 des formulations cosmétiques. Ainsi, la demande de brevet EP 359 196 décrit des formulations cosmétiques pour le traitement de la peau, comprenant au moins un adjuvant et de 1 à 90 % en poids d'un extrait de *luffa cylindrica*, l'extrait étant un extrait aqueux ou alcoolique obtenu par exemple par percolation.

La demanderesse a ainsi découvert de manière surprenante que l'huile extraite
15 des graines des cucurbitacées tropicales, avantageusement choisies dans le groupe constitué par le *Lagenaria leucaritha*, le *Luffa acutangula*, le *Luffa cylindrica* et le *Momordica charantia*, pouvait être utilisée dans une composition cosmétique, avantageusement administrée par voie externe topique, destinée à agir notamment sur la peau ou les cheveux gras ou luisants, sur les peaux à tendance acnéique, sur les
20 zones du cuir chevelu affectées d'alopecie d'origine non pathologique ou sur les zones de la peau présentant des excès de pilosité.

En outre, les huiles extraites des graines des cucurbitacées tropicales s'avèrent être des composés cosmétiquement acceptables, non agressifs pour la peau, non toxiques et hypoallergéniques.

25 La demanderesse a également découvert de manière surprenante que l'huile extraite des graines des cucurbitacées tropicales selon la présente invention pouvait être utilisée dans une composition pharmaceutique ou alimentaire destinée à inhiber l'activité de la 5- α réductase.

La 5 α -réductase est une enzyme microsomiale NADPH dépendante qui existe
30 sous forme de deux isoenzymes synthétisées à partir de deux gènes différents.

L'isoenzyme de type 1 de la 5 α -réductase est retrouvée essentiellement dans le foie et la peau, plus particulièrement dans les glandes sébacées de la peau non génitale.

et du cuir chevelu, et apparaît à la puberté. L'isoenzyme de type 2 est prédominante dans la prostate et au niveau de la peau des territoires sexuels différenciés : région génitale, barbe, et joue un rôle dans la différenciation sexuelle. La répartition des isoenzymes de type 1 et 2 de la 5 α -réductase au niveau de la peau et des annexes cutanées chez l'homme peut être illustrée par le tableau 1 suivant.

Tableau 1 : répartition des isoenzymes de type 1 et 2 de la 5 α -réductase au niveau de la peau et des annexes cutanées chez l'homme

		H5- α 1	H5- α 2
EPIDERME	Couche basale	++	+
	Couche spinieuse	+	++
	Couche granuleuse	+	-
	Couche cornée	-	-
DERME	Fibroblastes	++	-
GLANDES SEBACEES	Cellules basales	++	+
	Cellules glandulaires	++	-
GLANDES SUDORALES ECCRINES	Canal excréteur	-	-
	Cellules sécrétrices	++	-
	Cellules myoépithéliales	++	+
FOLLICULE PILEUX	Papille dermique	+	+ ?
	Cellules de la matrice	++	+
	Gaine épithéliale interne	±	+++
	Gaine épithéliale externe	++	-
	Muscle arrecteur	+	-

10 Il existe un certain nombre de pathologies pour lesquelles une exagération congénitale ou acquise de l'activité de la 5 α -réductase est responsable en totalité ou en majorité des troubles observés.

Par exemple, chez l'homme, cette enzyme 5 α -réductase, principalement
 15 localisée dans les tissus génitaux et dans la peau, catalyse l'hydroxylation de la testostérone en 5 α -réductase dihydrotestostérone (DHT). Or, comme la DHT est un androgène bien plus actif que la testostérone (environ 2 fois plus), les effets de cette dernière sont amplifiés dans les tissus où est produite la DHT. Une activité trop élevée de la 5 α -réductase provoque ainsi des teneurs en androgène sous forme de DHT trop
 20 élevées dans la prostate, d'où une surstimulation de cette dernière se traduisant en une croissance indésirable pouvant mener à la pathologie de l'hypertrophie prostatique,

voire, à l'adénome prostatique, nécessitant le plus souvent une intervention chirurgicale.

D'autres pathologies, de type dermatologique, peuvent être observées chez l'homme ou la femme comme résultant d'une suractivité de la 5 α -réductase à savoir, en particulier l'acné, l'hirsutisme ou encore l'alopecie.

Dans la peau, l'activité de la 5 α -réductase est plus importante dans la glande sébacée que dans les autres structures. Par ailleurs, les glandes séborrhéiques montrent une activité 5 α -réductase plus importante que celles des autres territoires cutanés. Par conséquent, le niveau de sécrétion sébacée physiologique semble étroitement lié à l'activité de cette enzyme.

Chez l'acnéique, il existe une hyperactivité de la 5 α -réductase. Plus qu'une augmentation des taux sériques des androgènes, c'est une augmentation des précurseurs en DHT, facteur principal de la fonction sébacée, qui participent à l'acné.

La peau grasse (ou séborrhée), outre son aspect disgracieux, constitue un terrain sur lequel peuvent survenir des complications. Elle atteint les zones où les glandes sébacées sont nombreuses et résulte principalement d'une surstimulation androgénique de la production sébacée par ces glandes spécifiques. L'hyperséborrhée participe à la survenue des lésions d'acné vulgaire.

Dans le cuir chevelu, on retrouve l'isoenzyme de type 1 de la 5 α -réductase au niveau des glandes sébacées, ainsi qu'au niveau du follicule pileux. L'isoenzyme de type 2 de la 5 α -réductase est localisée majoritairement au niveau de la gaine épithéliale interne, ainsi qu'au niveau de la papille dermique du cheveu. Cependant cette dernière localisation reste à préciser.

L'alopecie androgénique, dont la physiopathogénie est très voisine de celle de l'acné, est la plus fréquente des alopecies et sans doute celle où la demande de thérapeutique est la plus forte. La 5 α -réductase semble jouer un rôle primordial dans cette pathologie. En effet, les hommes atteints d'un déficit génétique en isoenzyme de type 2 de la 5 α -réductase ne développent pas d'alopecie androgénique.

Compte tenu de ce qui précède, la recherche s'est orientée vers la mise au point d'inhibiteurs de la 5 α -réductase. Certains stéroïdes comme la progestérone ont été testés dans ce sens, mais sa métabolisation rapide la rend inefficace *in vivo*. Pour être

actif, l'inhibiteur de 5 α -réductase doit être suffisamment stable pour bloquer l'activité de l'enzyme *in vitro*. Le finastéride, inhibiteur compétitif stéroïdien, remplit cette condition, mais il est plus actif sur l'isoenzyme de type 2 que sur l'isoenzyme de type 1 et ces deux isoenzymes n'ont que 50 % d'homologie sur la séquence de leurs acides aminés. C'est donc surtout dans l'hyperplasie bénigne de la prostate que le finastéride a déjà été testé.

Par ailleurs, on connaît également l'extrait de *Serenoa Repens*, comme référence en tant qu'inhibiteur de la 5 α -réductase, l'extrait de *Serenoa Repens* présentant l'avantage, par rapport au finastéride, d'être d'origine naturelle en tant qu'extrait végétal permettant une meilleure comparaison pour des produits testés également d'origine naturelle. *Serenoa Repens*, également connu sous la dénomination *Sabal serrulatum*, est un petit palmier que l'on peut trouver aux Etats-Unis (Floride) en Afrique du Nord et en Espagne.

La demanderesse a maintenant trouvé de manière tout à fait surprenante et inattendue que l'utilisation de l'huile extraite de graines de cucurbitacées choisies dans le groupe constitué par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica permettait d'obtenir un effet remarquable d'inhibition de l'activité de la 5 α -réductase, procurant ainsi notamment une nouvelle réponse pour le traitement des pathologies et/ou désordres dermatologiques évoqués ci-dessus. L'huile selon la présente invention peut ainsi être incorporée dans une composition pharmaceutique, dans un produit alimentaire ou dans un complément alimentaire.

La présente invention a ainsi pour objet une composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient au moins une huile extraite de graines de cucurbitacées, les cucurbitacées étant choisies dans le groupe constitué par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica, avantageusement le Lagenaria leucaritha, le Luffa acutangula, le Luffa cylindrica et le Momordica charantia.

Selon la présente invention, la composition est avantageusement destinée à un usage externe topique.

Avantageusement selon la présente invention, la composition est utilisée à titre de produit de soin, de produit de nettoyage, de produit de maquillage ou de produit déodorant pour la peau, les muqueuses, les ongles ou les cheveux.

La composition selon la présente invention peut par ailleurs contenir un support cosmétiquement acceptable.

Dans un mode de réalisation particulier selon la présente invention, l'huile des graines de cucurbitacées est susceptible d'être obtenue selon le procédé consistant à
5 extraire les lipides totaux des graines de cucurbitacées préalablement séchées et broyées, à l'aide d'un solvant des huiles, puis à évaporer le solvant.

Les graines de cucurbitacées selon la présente invention sont broyées par exemple à l'aide d'un broyeur à cylindre ou à marteaux. Le solvant des huiles, utilisé pour extraire les lipides totaux des graines formant l'huile, est un solvant organique
10 classique d'extraction de lipides. Le solvant est avantageusement choisi dans le groupe constitué par les alcanes aliphatiques, les alcanes aromatiques, les alcools aliphatiques et leurs dérivés halogénés. De manière encore plus avantageuse selon la présente invention, le solvant organique est l'hexane. L'extraction des lipides totaux des graines de cucurbitacées est avantageusement réalisée par une extraction au soxhlet qui est une
15 technologie bien connue de l'homme de métier. Après extraction des lipides contenus dans les graines de cucurbitacées selon la présente invention, le solvant organique est évaporé, de préférence par évaporation sous vide.

Dans un autre mode de réalisation particulier selon la présente invention, l'huile des graines de cucurbitacées est susceptible d'être obtenue selon le procédé
20 consistant à extraire les lipides des graines de cucurbitacées par pression mécanique des graines à froid, avantageusement à l'aide d'une presse à vis continue, pour conduire, après filtration, à des huiles vierges de première pression.

Les huiles de cucurbitacées selon la présente invention peuvent être utilisées
25 brutes ou raffinées. Par raffinage, on entend au sens de la présente invention, les opérations unitaires de purification des lipides d'origine végétale bien connues de l'homme de métier, parmi lesquelles on peut citer notamment la neutralisation chimique, la démulcination, la décoloration, la désodorisation et la frigélisation.

Avantageusement selon la présente invention, l'huile extraite des graines de
30 cucurbitacées est présente à une concentration comprise entre 0,01 et 95 %, de préférence entre 0,1 et 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition selon la présente invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques usuellement utilisées pour une application externe topique. Avantageusement selon la présente invention, la composition se présente sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau
5 ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, les sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

10 De manière encore plus avantageuse selon la présente invention, la composition, qui peut être plus ou moins fluide, se présente sous forme de crème blanche ou colorée, de pommade, de lait, de lotion, d'onguent, de sérum, de pâte, de mousse, d'aérosol ou de stick.

La composition selon la présente invention peut par ailleurs contenir les
15 adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées en cosmétique, et par exemple de 0,01% à 20% en
20 poids, par rapport au poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition selon la présente invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5%
25 à 50% en poids, par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 % à 20 % en poids,
30 par rapport au poids total de la composition.

Parmi les huiles utilisables selon la présente invention, on peut citer notamment les huiles minérales, d'autres huiles d'origine végétale (huile d'abricot, huile de

tournesol, de prune), les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). Des alcools gras, tels que l'alcool cétylique, des acides gras, ou des cires telles que la cire d'abeilles peuvent également être utilisées en tant que matières grasses selon la présente invention.

5 Parmi les émulsionnants et coémulsionnants utilisables selon la présente invention, on peut citer notamment les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol, tels que le stéarate de PEG-40 ou le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol, tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

10 Parmi les gélifiants hydrophiles utilisables selon la présente invention, peuvent notamment être cités les polymères carboxyviniliques (carbomère), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylate/alkylacrylate, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles. Parmi les gélifiants lipophiles, peuvent notamment être cités les argiles modifiées telles que les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

15 Avantageusement selon la présente invention, la composition contient en outre au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les actifs hydrophiles, les actifs lipophiles, les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les agents antibactériens, les agents modulant l'adhésion bactérienne sur la peau et/ou les muqueuses, les agents antifongiques, les agents
20 apaisants, les agents anti-prurigineux, les agents kératolytiques, les agents anti-radicaux libres, les agents anti-séborrhéiques, les agents anti-pelliculaires, les agents présentant une activité anti-acnéique, les agents anti-irritants, les agents hydratants, les vitamines, les agents anti-inflammatoires, les filtres UVA et UVB, les agents matifiants, les pigments réflecteurs de lumière, les actifs antirides, les agents anti-glycation, les modulateurs de Heat Shock Protein et les inhibiteurs enzymatiques.

 Parmi les actifs hydrophiles utilisables selon la présente invention, on peut citer notamment les protéines ou les hydrolysats de protéine, les peptides tels que les peptides de lupin, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et leurs dérivés, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxy-acides.

30 Parmi les actifs lipophiles utilisables selon la présente invention, on peut citer notamment le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses

dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

La composition selon la présente invention peut également contenir d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer notamment les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinol et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les phyto-oestrogènes et l'acide kojique ; les agents antibactériens tels que l'octanediol et les conservateurs classiques (ammonium quaternaire,...) ; les agents modulant l'adhésion bactérienne sur la peau et/ou les muqueuses tels que certains dérivés de sucres ; les agents antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles ou leurs sels, les composés de la famille des allylamines, les dérivés de glycine (hydroxyméthylglycinate de sodium par exemple), la piroctone olamine ou encore l'octopirox ; les agents apaisants tels que l'acide salicylique, le lupeol, l'allantoïne, l'eau de bleuet, le Silanediol Salicylate, les dérivés de réglisse et l'enexolone.

Parmi les agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées éventuellement présents dans la composition selon la présente invention, peuvent également être cités : les agents anti-prurigineux comme la glycine ; les agents kératolytiques tels que les acides alpha et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxy-acides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits ; les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les caroténoïdes, les isoflavones, les OPC, les flavonoïdes, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ; les agents anti-séborrhéiques tels que les rétinolides, le sabal, l'extrait de *Pygeum Africanum*, les sels de zinc.

Peuvent également être ajoutés en tant qu'agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées dans la composition selon la présente invention, les agents anti-pelliculaires tels que l'octopirox, la pyrithione de zinc ou la piroctone olamine ; les agents présentant une activité anti-acnéique tels que les rétinolides, le rétinol, le rétinaldéhyde, les vitamines PP, les peroxydes de benzoyle,

l'erythromycine ; les agents anti-irritants tels que les eaux thermales, les polysaccharides, en particulier vis-à-vis de composés irritants éventuellement présents dans les compositions de la présente invention ; les agents hydratants tels que les polyols (par exemple la glycérine) ; les vitamines (par exemple le D-panthénol ou les vitamines C, D, B6) ; les agents anti-inflammatoires tels que les eaux thermales, les polysaccharides ; les filtres UVA et UVB de type écrans organiques et minéraux ; les agents matifiants et les pigments réflecteurs de lumière tels que des mélanges de titane et de mica ; les actifs antirides tels que le rétinol et ses dérivés (rétinaldéhyde) ; les agents anti-glycation ; les modulateurs de Heat Shock Protein ; et les inhibiteurs enzymatiques.

La présente invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses, les ongles ou les cheveux une composition cosmétique selon la présente invention. Avantageusement selon la méthode de traitement cosmétique de la présente invention, on applique la composition cosmétique sur la peau grasse et/ou sur les cheveux gras, sur la peau luisante et/ou sur les cheveux luisants, sur la peau présentant des boutons, des points noirs, ou des comédons, sur la peau grasse à tendance acnéique, sur la peau grasse à imperfections, sur les zones du cuir chevelu affectées d'alopécie ou sur les zones de la peau présentant des excès de pilosité.

En effet, selon la présente invention, à l'opposé des traitements médicaux hormonaux, les méthodes de traitement cosmétique de la peau ou des cheveux gras et/ou luisants, de la peau présentant des boutons, des points noirs, ou des comédons, de la peau grasse à tendance acnéique ou à imperfections, des zones du cuir chevelu affectées d'alopécie ou des zones de la peau présentant des excès de pilosité permettent d'améliorer l'apparence de l'être humain en réduisant de manière visible les phénomènes disgracieux et esthétiquement gênants liés à l'hyperséborrhée, qui donne notamment un aspect gras et/ou luisant à la peau et/ou aux cheveux et qui peut provoquer l'apparition de boutons, comédons ou points noirs, à l'alopécie qui se manifeste par une chute des cheveux ou des poils et à l'hirsutisme qui se manifeste par des excès de pilosités. Il s'agit ici des cas où l'hyperséborrhée, l'alopécie ou encore l'hirsutisme ne sont pas d'origine pathologique, mais proviennent par exemple, dans le

cas de l'alopecie, des agressions exterieures (decoloration, teinture) ou encore de la vieillesse.

La presente invention se rapporte egalement a l'utilisation d'au moins une huile
5 de graines de cucurbitacees choisies dans le groupe constitue par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica, avantageusement le Lagenaria leucaritha, le Luffa acutangula, le Luffa cylindrica et le Momordica charantia, pour la preparation d'une composition pharmaceutique ou dermatologique destinee a inhiber l'activite de la 5-alpha reductase.

L'utilisation de l'huile des graines de cucurbitacees pour preparer une
10 composition pharmaceutique ou dermatologique destinee a inhiber l'isoenzyme de type 1 et/ou l'isoenzyme de type 2 de la 5 α -reductase est particulierement avantageuse selon la presente invention. De maniere encore plus avantageuse selon la presente invention, la composition est adaptee pour une administration par voie topique externe.

Selon un mode de realisation avantageux de l'utilisation selon la presente
15 invention, l'huile des graines de cucurbitacees est susceptible d'etre obtenue selon le procede consistant a extraire les lipides totaux des graines de cucurbitacees prealablement sechees et broyees, a l'aide d'un solvant des huiles, avantageusement par une extraction au soxhlet, puis a evaporer ledit solvant.

Selon un autre mode de realisation avantageux de l'utilisation selon la presente
20 invention, l'huile des graines de cucurbitacees est susceptible d'etre obtenue selon le procede consistant a extraire les lipides des graines de cucurbitacees par pression mecanique des graines a froid, avantageusement a l'aide d'une presse a vis continue, pour conduire, apres filtration, a des huiles vierges de premiere pression.

Selon un autre mode de realisation avantageux de l'utilisation selon la presente
25 invention, l'huile extraite des graines de cucurbitacees est utilisee selon une proportion comprise entre 0,01 et 95 %, de preference entre 0,1 et 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Avantageusement selon la presente invention, la composition preparee en
30 utilisant l'huile des graines de cucurbitacees est destinee au traitement des pathologies et/ou des desordres cutanes lies a une exageration congenitale ou acquise de l'activite de la 5 α -reductase.

De manière encore plus avantageuse selon la présente invention, la composition est destinée au traitement de l'hypertrophie prostatique, de l'adénome prostatique, de l'acné, de l'hyperséborrhée, de l'alopécie ou de l'hirsutisme. Contrairement aux méthodes de traitement cosmétique selon la présente invention selon lesquelles
5 l'hyperséborrhée, l'alopécie ou encore l'hirsutisme ne sont pas d'origine pathologique et se manifestent par des phénomènes esthétiquement gênants sur la peau et/ou les cheveux, l'utilisation thérapeutique de l'huile selon la présente invention permet de traiter des formes d'acné, d'hyperséborrhée, d'alopécie ou d'hirsutisme présentant un caractère pathologique.

10

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins une huile de graines de cucurbitacées choisies dans le groupe constitué par le *Lagenaria*, le *Luffa* et le *Momordica*, avantageusement le *Lagenaria leucaritha*, le *Luffa acutangula*, le *Luffa cylindrica* et le *Momordica charantia*, pour la préparation d'une composition
15 pharmaceutique ou dermatologique destinée au traitement de l'hypertrophie prostatique, de l'adénome prostatique, de l'acné, de l'hyperséborrhée, de l'alopécie ou de l'hirsutisme.

Enfin, la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins une huile de
20 graines de cucurbitacées choisies dans le groupe constitué par le *Lagenaria*, le *Luffa* et le *Momordica*, avantageusement le *Lagenaria leucaritha*, le *Luffa acutangula*, le *Luffa cylindrica* et le *Momordica charantia*, dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal en tant qu'additif agissant pour inhiber l'activité de la 5-alpha réductase.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'utilisation selon la présente
25 invention, l'huile des graines de cucurbitacées est extraite selon le procédé consistant à extraire les lipides totaux des graines de cucurbitacées préalablement séchées et broyées, à l'aide d'un solvant des huiles, avantageusement par une extraction au soxhlet, puis à évaporer ledit solvant ou selon le procédé consistant à extraire les lipides des graines de cucurbitacées par pression mécanique des graines à froid,
30 avantageusement à l'aide d'une presse à vis continue, pour conduire, après filtration, à des huiles vierges de première pression.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'utilisation selon la présente invention, l'huile extraite des graines de cucurbitacées est utilisée selon une proportion comprise entre 0,01 et 95 %, de préférence entre 0,1 et 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

- 5 Les exemples suivants sont donnés à titre non limitatif et illustrent la présente invention.

A moins qu'il n'en soit précisé autrement, les pourcentages indiqués dans les exemples suivants sont des pourcentages en poids. Dans les exemples suivants, toutes les huiles de graines de cucurbitacées ont été extraites par l'hexane, en partant d'une
10 quantité d'environ 500 g de graines de cucurbitacées.

Exemple 1 : Composition de l'huile extraite de graines de cucurbitacées

- 15 *Exemple 1.1 : composition de l'huile extraite des graines de calebasses bouteille, gale et longue (Lagenaria leucaritha)*

Données analytiques	Calebasse bouteille	Calebasse gale	Calebasse longue
Caractères	Huile fluide de couleur jaune clair	Huile fluide de couleur jaune clair	Huile fluide de couleur jaune clair
Indice d'acide (mg KOH/g)	<10	<10	<10
Répartition en acides gras (%)			
Acide palmitique	12-18	10-18	12-20
Acide stéarique	3-8	4-8	4-9
Acide oléique	4-9	4-8	12-30
Acide linoléique	65-75	65-75	35-60
Insaponifiable (%)	<1.5	<1.5	<1.5

Exemple 1.2 : composition de l'huile extraite des graines de pipangailles lisse (*Luffa cylindrica*) et à côtes (*Luffa acutangula*) et de margoze (*Momordica charantia*)

Données analytiques	Pipangaille à côtes	Pipangaille lisse	Margoze
Caractères	Huile fluide de couleur vert foncé	Huile fluide de couleur vert foncé	Huile solide (beurre) de couleur beige
Indice d'acide (mg KOH/g)	<10	<10	<10
Répartition en acides gras (%)			
Acide palmitique	20-25	15-25	0.5-5
Acide stéarique	3-7	6-12	25-35
Acide oléique	6-11	11-20	1-5
Acide linoléique	52-63	50-60	9-16
Acides tri insaturés conjugués	-	-	45-65 (1)
Insaponifiable (%)	< 2	< 2	< 2

(1) mélange d'acides punicoïque (< 3%), α -éléostéarique (<65%) et β -élostéarique (<3%)

5

Exemple 2 : Compositions cosmétiques

Exemple 2.1 : Crème pour peaux à tendance acnéique n°1

10	% en poids
Eau	QSP 100
Isononanoate d'Isononyle	7
Malate de di-C12-13 Alkyle	7
Stéarate d'Isocétyle	5
15 Butylène Glycol	3
Oriza Sativa	2,5
Huile de margoze	0,1 à 30
Ether de Dicaprylyle	2
Salicylate de Silanediol	2
20 Alcool arachidylique	1,6
Trométhamine	1,2
Alcool cétylique	1
Acide Salicylique	1

	Glucoside d'ascorbyle	1
	Glycine	1
	Acétate deTocophéryle	1
	Alcool Béhénylique	0,9
5	Squalane	0,8
	Citrate de Sodium	0,7
	Copolymère PPG-12/SMDI	0,5
	Glucoside d'Arachidyle	0,4
	Parfum	0,4
10	Gomme de sclérote	0,2
	Alcool cétéarylique	0,1
	Acide citrique	0,1
	Sepigel 305*	0,1
	Système conservateur	QS
15	*produit commercialisé par la société Seppic	

Exemple 2.2 : Crème pour peaux à tendance acnéique n°2

		% en poids
	Eau	QSP 100
20	Isononanoate d'Isononyle	7
	Malate de di-C12-13 Alkyle	7
	Stéarate d'Isocétyle	5
	Butylène Glycol	3
	Oriza Sativa	2,5
25	Huile de pipangaille lisse	0,1 à 30
	Ether de Dicaprylyle	2
	Salicylate de Silanediol	2
	Alcool arachidylique	1,6
	Trométhamine	1,2
30	Alcool cétylique	1
	Acide Salicylique	1
	Glucoside d'ascorbyle	1

	Glycine	1
	Acétate deTocophéryle	1
	Alcool Béhénylique	0,9
	Squalane	0,8
5	Citrate de Sodium	0,7
	Copolymère PPG-12/SMDI	0,5
	Glucoside d'Arachidyle	0,4
	Parfum	0,4
	Gomme de sclérote	0,2
10	Alcool cétearylique	0,1
	Acide citrique	0,1
	Sepigel 305*	0,1
	Système conservateur	QS

*produit commercialisé par la société Seppic

15

Exemple 2.3 : Crème pour peaux à tendance acnéique n°3

		% en poids
	Eau	QSP 100
	Isononanoate d'Isononyle	7
20	Malate de di-C12-13 Alkyle	7
	Stéarate d'Isocétyle	5
	Butylène Glycol	3
	Oriza Sativa	2,5
	Huile de calebasse bouteille	0,1 à 30
25	Ether de Dicaprylyle	2
	Salicylate de Silanediol	2
	Alcool arachidylique	1,6
	Trométhamine	1,2
	Alcool cétylique	1
30	Acide Salicylique	1
	Glucoside d'ascorbyle	1
	Glycine	1

	Acétate deTocophéryle	1
	Alcool Béhénylique	0,9
	Squalane	0,8
	Citrate de Sodium	0,7
5	Copolymère PPG-12/SMDI	0,5
	Glucoside d'Arachidyle	0,4
	Parfum	0,4
	Gomme de sclérote	0,2
	Alcool cétéarylique	0,1
10	Acide citrique	0,1
	Sepigel 305*	0,1
	Système conservateur	QS
*produit commercialisé par la société Seppic		

15 *Exemple 2.4 : Emulsion moussante lavante pour peaux à tendance acnéique n°1*

		% en poids
	Eau	QSP 100
	Arlatone duo*	20
	Glucoside de noix de coco	12
20	Guar Hydroxypropylé	2
	Huile de margoze	0,1 à 30
	Palmate de PEG-200 Glycéryle hydrogéné	1,1
	Cocoate de PEG-7 Glycéryle	1,1
	Salicylate de Silanediol	1
25	Cocamide DEA	1
	Glycine de Caprylyole	0,5
	Sorbate de Potassium	0,5
	Polyquaternium 10	0,4
	Parfum	0,4
30	Acide citrique	0,3
	Zinc PCA	0,2

*produit commercialisé par la société Quimasso

Exemple 2.5 : Emulsion moussante lavante pour peaux à tendance acnéique n°2

	% en poids
Eau	QSP 100
Arlatone duo*	20
5 Glucoside de noix de coco	12
Guar Hydroxypropylé	2
Huile de calebasse longue	0,1 à 30
Palmate de PEG-200 Glycéryle hydrogéné	1,1
Cocoate de PEG-7 Glycéryle	1,1
10 Salicylate de Silanediol	1
Cocamide DEA	1
Glycine de Caprylyole	0,5
Sorbate de Potassium	0,5
Polyquaternium 10	0,4
15 Parfum	0,4
Acide citrique	0,3
Zinc PCA	0,2

*produit commercialisé par la société Quimasso

20 Exemple 2.6 : Emulsion moussante lavante pour peaux à tendance acnéique n°3

	% en poids
Eau	QSP 100
Arlatone duo*	20
Glucoside de noix de coco	12
25 Guar Hydroxypropylé	2
Huile de pipangaille à côtes	0,1 à 30
Palmate de PEG-200 Glycéryle hydrogéné	1,1
Cocoate de PEG-7 Glycéryle	1,1
Salicylate de Silanediol	1
30 Cocamide DEA	1
Glycine de Caprylyole	0,5
Sorbate de Potassium	0,5

	Polyquaternium 10	0,4
	Parfum	0,4
	Acide citrique	0,3
	Zinc PCA	0,2
5	*produit commercialisé par la société Quimasso	

Exemple 2.7 : Emulsion matifiante n°1

		% en poids
	Eau	QSP 100
10	Malate de di-C12-13 Alkyle	10
	Glycérol	5
	Oryza Sativa	4
	Huile de margoze	0,1 à 30
	Stéarate de PEG -5 Glycéryle	3,5
15	Sepigel*	2,5
	Butylène Glycol	2,4
	Salicylate de Silanediol	2
	Stéarate de Glycéryle	1,5
	Cérésine	1,5
20	Stéarate de PEG-40	1,5
	Stéarate de Sorbitane	1
	Nylon-6	1
	Zinc PCA	1
	Alcool cétylique	1
25	Glycol caprylique	0,6
	Parfum	0,5
	Piroctone Olamine	0,3
	Pyridoxine HCl	0,2
	Tocophérol	0,2
30	*produit commercialisé par la société Seppic	

20

Exemple 2.8 : Emulsion matifiante n°2

	% en poids
Eau	QSP 100
Malate de di-C12-13 Alkyle	10
5 Glycérol	5
Oryza Sativa	4
Huile de pipangaille lisse	0,1 à 30
Stéarate de PEG -5 Glycéryle	3,5
Sepigel*	2,5
10 Butylène Glycol	2,4
Salicylate de Silanediol	2
Stéarate de Glycéryle	1,5
Cérésine	1,5
Stéarate de PEG-40	1,5
15 Stéarate de Sorbitane	1
Nylon-6	1
Zinc PCA	1
Alcool cétylique	1
Glycol caprylique	0,6
20 Parfum	0,5
Piroctone Olamine	0,3
Pyridoxine HCl	0,2
Tocophérol	0,2

*produit commercialisé par la société Seppic

25

Exemple 2.9 : Emulsion matifiante n°3

	% en poids
Eau	QSP 100
Malate de di-C12-13 Alkyle	10
30 Glycérol	5
Oryza Sativa	4

21

	Huile de calebasse bouteille	0,1 à 30
	Stéarate de PEG -5 Glycéryle	3,5
	Sepigel*	2,5
	Butylène Glycol	2,4
5	Salicylate de Silanediol	2
	Stéarate de Glycéryle	1,5
	Cérésine	1,5
	Stéarate de PEG-40	1,5
	Stéarate de Sorbitane	1
10	Nylon-6	1
	Zinc PCA	1
	Alcool cétylique	1
	Glycol caprylylique	0,6
	Parfum	0,5
15	Piroctone Olamine	0,3
	Pyridoxine HCl	0,2
	Tocophérol	0,2
	*produit commercialisé par la société Seppic	

20 **Exemple 2.10 : Emulsion matifiante teintée n°1**

		% en poids
	Eau	QSP 100
	Malate de di-C12-13 Alkyle	10
	Glycérol	5
25	Oryza Sativa	4
	Huile de margoze	0,1 à 30
	Stéarate de PEG -5 Glycéryle	3,5
	Sepigel*	2,5
	Butylène Glycol	2,4
30	Salicylate de Silanediol	2
	Stéarate de Glycéryle	1,5
	Cérésine	1,5

22

	Stéarate de PEG-40	1,5
	Stéarate de Sorbitane	1
	Nylon-6	1
	Zinc PCA	1
5	Alcool cétylique	1
	Glycol caprylique	0,6
	Parfum	0,5
	Oxyde de fer brun	0,3
	Piroctone Olamine	0,3
10	Pyridoxine HCl	0,2
	Oxyde de fer	0,1
	Tocophérol	0,2
	Oxyde de fer noir	0,1

*produit commercialisé par la société Seppic

15

Exemple 2.11 : Emulsion matifiante teintée n°2

		% en poids
	Eau	QSP 100
	Malate de di-C12-13 Alkyle	10
20	Glycérol	5
	Oryza Sativa	4
	Huile de calebasse bouteille	0,1 à 30
	Stéarate de PEG -5 Glycéryle	3,5
	Sepigel*	2,5
25	Butylène Glycol	2,4
	Salicylate de Silanediol	2
	Stéarate de Glycéryle	1,5
	Cérésine	1,5
	Stéarate de PEG-40	1,5
30	Stéarate de Sorbitane	1
	Nylon-6	1
	Zinc PCA	1

23

	Alcool cétylique	1
	Glycol caprylique	0,6
	Parfum	0,5
	Oxyde de fer brun	0,3
5	Piroctone Olamine	0,3
	Pyridoxine HCl	0,2
	Oxyde de fer	0,1
	Tocophérol	0,2
	Oxyde de fer noir	0,1
10	*produit commercialisé par la société Seppic	

Exemple 2.12 : Shampoing n°1

		% en poids
	Eau	QSP 100
15	Lauroamphoacétate de Sodium	11
	Glucoside de noix de coco	11
	Sulfate de Magnesium Laureth	6
	Huile de margoze	0,1 à 30
	Cocoate de PEG-40 Glycéryle	2,4
20	Distéarate de PEG-150	1,2
	Sulfate de Sodium Coceth	1,1
	Acide salicylique	1
	Disodium EDTA	0,3
	Parfum	0,2
25	Hydroxyde de Sodium	QS pH=6,5
	Système conservateur	QS

Exemple 2.13 : Shampoing n°2

		% en poids
30	Eau	QSP 100
	Lauroamphoacétate de Sodium	11
	Glucoside de noix de coco	11

24

	Sulfate de Magnesium Laureth	6
	Huile de calabasse longue	0,1 à 30
	Cocoate de PEG-40 Glycéryle	2,4
	Distéarate de PEG-150	1,2
5	Sulfate de Sodium Coceth	1,1
	Acide salicylique	1
	Disodium EDTA	0,3
	Parfum	0,2
	Hydroxyde de Sodium	QS pH=6,5
10	Système conservateur	QS

Exemple 2.14 : Shampoing n°3

		% en poids
	Eau	QSP 100
15	Lauroamphoacétate de Sodium	11
	Glucoside de noix de coco	11
	Sulfate de Magnesium Laureth	6
	Huile de pipangaille à côtes	0,1 à 30
	Cocoate de PEG-40 Glycéryle	2,4
20	Distéarate de PEG-150	1,2
	Sulfate de Sodium Coceth	1,1
	Acide salicylique	1
	Disodium EDTA	0,3
	Parfum	0,2
25	Hydroxyde de Sodium	QS pH=6,5
	Système conservateur	QS

Exemple 3 : Evaluation in vitro de l'activité de la 5 α -réductase de l'huile de margoze sur la conversion de la testostérone en 5 α -dihydrotestostérone dans des cultures de fibroblastes dermiques humains normaux.

5

Abréviations utilisées dans les exemples suivants :

	EtOH	: éthanol
	DMSO	: diméthyl sulfoxyde
10	M199	: appellation donnée à un milieu de culture standard
	MCF	: milieu de culture des fibroblastes
	MEM	: appellation donnée au milieu de culture, <i>Minimum Essential medium</i>
	MIF	: milieu d'incubation des fibroblastes
15	Rf	: facteur de rétention relatif
	SVF	: sérum de veau foetal
	5 α -DHT	: 5 α -DiHydroTestostérone

On se propose d'évaluer l'effet de l'huile solide (beurre) extraite de graines de margoze (*Momordica charantia*) extraite par solvant (hexane) sur l'activité de la 5 α -réductase. Un modèle *in vitro* de cultures de fibroblastes dermiques humains normaux a été retenu.

20

1. Matériels et méthodes

1.1 Produit à l'essai, produit de référence, et réactifs

25

L'huile de margoze a été fournie par les Laboratoires Pharmascience et a été conservée à +4°C jusqu'au moment de son utilisation. Les effets du produit à l'essai ont été comparés à ceux obtenus en présence du Finastéride, utilisé comme produit de référence (Finastéride, principe actif des comprimés CHIBRO-PROSCAR : MERCK SHARP & DOHME CHIBRET).

La testostérone radioactive (marquée au tritium en position 1, 2, 6 et 7, activité spécifique 95 Ci/mmol) était fournie par AMERSHAM, la testostérone non-radiomarquée était fournie par SIGMA.

Les réactifs de qualité analytique provenaient de chez SIGMA, MERCK, BDH,
5 ALDRICH ou CARLO ERBA sauf indication contraire.

1.2 Système d'essai

Le milieu de culture des fibroblastes (MCF) était constitué par du MEM/M199 (3:1, v/v) additionné de pénicilline (50 UI/ml), de streptomycine (50 µg/ml), de
10 bicarbonate de sodium (0,2 %, p/v) et de SVF (10 %, v/v).

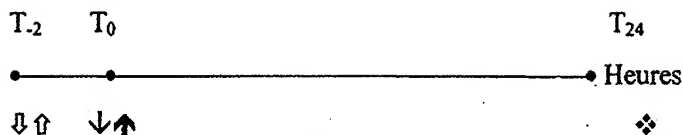
Le système d'essai était constitué de fibroblastes dermiques humains normaux cultivés en monocouche. Les fibroblastes ont été isolés à partir d'un résidu de plastie abdominale réalisée chez une femme de 30 ans (sujet n°i0006). Les cellules ont été utilisées au troisième passage, elles ont été cultivées jusqu'à confluence des
15 monocouches dans le milieu MCF à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5 % de CO₂.

1.3 Préparation des produits et incubation avec le système d'essai

Le milieu d'incubation des fibroblastes (MIF) était constitué de MCF
20 additionné de testostérone tritiée ($1,6 \times 10^{-7}$ M, soit 6,32 µCi/ml) et de testostérone non radiomarquée ($3,84 \times 10^{-6}$ M).

Le Finastéride a été extrait des comprimés par broyage, agitation en DMSO, centrifugation puis recueil du surnageant (concentration théorique de cette solution : 1 mg/ml de finastéride), testé à 30 ng/ml. L'huile de margoze a été solubilisée à 2 mg/ml
25 dans le milieu MCF contenant 2,5% d'éthanol, puis dilution dans le milieu MCF en contact avec les cellules de manière à obtenir des concentrations finales en huile de margoze de 5 et 10 µg/ml.

Echelle de temps :



5 ⚡: élimination du milieu MCF

⬆: pré-incubation des produits à l'essai et du produit de référence préparés dans le milieu MCF

⬇: élimination des milieux MCF contenant le produit à l'essai ou le produit de référence

10 ⬆: incubation du produit à l'essai et du produit de référence préparés dans le milieu MIF

⬇: détermination de l'activité de la 5α -réductase.

Les cultures de fibroblastes ont été pré-incubées en présence du produit à l'essai ou du produit de référence pendant 2 heures avant l'ajout du substrat, la

15 testostérone. Pour cette étape, le produit à l'essai et le produit de référence ont été préparés dans le milieu MCF.

Après la pré-incubation, les cultures de fibroblastes ont été incubées en présence du produit à l'essai ou du produit de référence préparés dans le milieu MIF pendant 24 heures à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5 % de CO_2 . Des

20 cultures témoins ont été incubées dans le milieu MIF en absence de produit à l'essai et de produit de référence.

Chaque condition expérimentale a été testée en triplicate.

1.4 Evaluation des effets

25

Après la période d'incubation, les cellules ont été soumises à l'action des ultrasons dans le milieu MIF. Les lysats cellulaires ainsi obtenus ont été extraits par du dichlorométhane. Après évaporation, les résidus secs ont été repris dans du méthanol et ont été déposés sur des plaques de silice 60F₂₅₄ (MERCK, référence 5554).

30

Des standards non radiomarqués, la testostérone, la 5α -dihydrotestostérone et l'androstènedione, ont été déposés sur chacune des plaques.

Le solvant de migration était un mélange de dichlorométhane et d'éther (7:3, v/v) A la fin de la migration, les plaques de silices ont été lues à l'aide d'un scanner de radioactivité BERTHOLD.

Les standards non radiomarqués ont été mis en évidence par pulvérisation d'acide sulfurique à 5 % (v/v) sur les plaques de chromatographie chauffées ensuite à 100°C pendant 10 minutes.

La comparaison des R_f (facteur de rétention relatif) déterminés pour les standards avec ceux obtenus pour les différents métabolites radioactifs a permis l'identification de ces derniers.

La métabolisation de la testostérone en 5 α -dihydrotestostérone dans les différentes conditions expérimentales a été calculée : les résultats (aires des pics de 5 α -dihydrotestostérone comptés par le scanner BERTHOLD) sont exprimés en pmol de 5 α -DHT formées par μ g d'ADN. Ils ont aussi été exprimés en pourcentage de l'activité 5 α -réductase présente dans le groupe 'cellules témoin'. Le dosage du contenu total en ADN a été effectué à l'aide d'un colorant nucléaire fluorescent (Hoechst 33258) par fluorométrie (excitation 356 nm, émission 458 nm).

1.5 - Traitement des données

Les groupes de données (groupe témoin et groupes traités) ont été traités par une analyse de la variance à un facteur (ANOVA 1, $p < 0,05$), suivie par un test de DUNNETT ($p < 0,05$). L'effet du produit à l'essai et du produit de référence a été comparé au groupe 'cellules témoin'.

2. Résultats et discussion

Le finastéride utilisé comme produit de référence et testé à 30 ng/ml inhibe l'activité de la 5 α -réductase de 70% ($p < 0,05$). Ce résultat était attendu et valide notre test (tableau 2).

L'huile de margoze testée à 5 et 10 μ g/ml inhibe respectivement l'activité de la 5 α -réductase de 39 et 50% ($P < 0,1$ et $p < 0,05$ respectivement) (tableau 3).

3. Tableaux

3.1 - Effet du Finastéride sur l'activité de la 5 α -réductase dans des cultures de fibroblastes dermiques humains normaux après 24 heures d'incubation

5

Tableau 2

	Cellules témoin	Finastéride (30 ng/ml)
pmol de 5 α -DHT/ μ g d'ADN	2,68	0,76
	1,91	0,48
	1,56	0,62
Moyenne	2,05	0,62**
Ecart-type	0,57	0,14
% Témoin	100	30

** moyenne statistiquement différente de celle du groupe témoin ($p < 0,05$)

10

3.2 - Effet de l'huile de margoze sur l'activité de la 5 α -réductase dans des cultures de fibroblastes dermiques humains normaux après 24 heures d'incubation.

15

Tableau 3

	Cellules témoin	Huile de margoze (5 μ g/ml)	Huile de margoze (10 μ g/ml)
pmol de 5 α -DHT/ μ g d'ADN	2,68	1,65	1,09
	1,91	1,03	1,06
	1,56	1,09	0,96
Moyenne	2,05	1,26*	1,03**
Ecart-type	0,57	0,34	0,07
% Témoin	100	61	50

** moyenne statistiquement différente de celle du groupe témoin ($p < 0,05$)

*moyenne statistiquement différente de celle du groupe témoin ($p < 0,1$)

REVENDICATIONS

5 1. Composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient au moins une huile extraite de graines de cucurbitacées, les cucurbitacées étant choisies dans le groupe constitué par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica.

 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les cucurbitacées sont choisies dans le groupe constitué par le Lagenaria leucaritha, le
10 Luffa acutangula, le Luffa cylindrica et le Momordica charantia.

 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition est une composition destinée à un usage externe topique.

 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est utilisée à titre de produit de soin, de produit de nettoyage,
15 de produit de maquillage ou de produit déodorant pour la peau, les muqueuses, les ongles ou les cheveux.

 5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'huile des graines de cucurbitacées est susceptible d'être obtenue selon le procédé consistant à extraire les lipides totaux des graines de
20 cucurbitacées préalablement séchées et broyées, à l'aide d'un solvant des huiles, puis à évaporer ledit solvant ou selon le procédé consistant à extraire les lipides des graines de cucurbitacées par pression mécanique des graines à froid.

 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'huile extraite des graines de cucurbitacées est présente à une
25 concentration comprise entre 0,01 et 95 %, de préférence entre 0,1 et 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition se présente sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou
30 multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la composition se présente sous forme de crème, de pommade, de lait, de lotion, d'onguent, de sérum, de pâte, de mousse, d'aérosol ou de stick.

5 9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les actifs hydrophiles, les actifs lipophiles, les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les agents antibactériens, les agents modulant l'adhésion bactérienne sur la peau et/ou les muqueuses, les agents antifongiques, les agents apaisants, les agents anti-prurigineux,
10 les agents kératolytiques, les agents anti-radicaux libres, les agents anti-séborrhéiques, les agents anti-pelliculaires, les agents présentant une activité anti-acnéique, les agents anti-irritants, les agents hydratants, les vitamines, les agents anti-inflammatoires, les filtres UVA et UVB, les agents matifiants, les pigments réflecteurs de lumières, les actifs antirides, les agents anti-glycation, les modulateurs de Heat Shock Protein et les
15 inhibiteurs enzymatiques.

10. Méthode de traitement cosmétique, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses, les ongles ou les cheveux une composition cosmétique telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 9.

11. Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 10, caractérisée
20 en ce qu'on applique la composition cosmétique sur la peau grasse et/ou sur les cheveux gras, sur la peau luisante et/ou sur les cheveux luisants, sur la peau présentant des boutons, des points noirs, ou des comédons, sur la peau grasse à tendance acnéique, sur la peau grasse à imperfections, sur les zones du cuir chevelu affectées d'alopécie ou sur les zones de la peau présentant des excès de pilosité.

25 12. Utilisation d'au moins une huile de graines de cucurbitacées choisies dans le groupe constitué par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica, avantageusement le Lagenaria leucaritha, le Luffa acutangula, le Luffa cylindrica et le Momordica charantia, pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou dermatologique destinée à inhiber l'activité de la 5-alpha réductase.

30 13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la composition est destinée à inhiber l'isoenzyme de type 1 et/ou l'isoenzyme de type 2 de la 5 α -réductase.

14. Utilisation selon la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce que la composition est adaptée pour une administration par voie topique externe.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que l'huile des graines de cucurbitacées est susceptible d'être obtenue selon le
5 procédé consistant à extraire les lipides totaux des graines de cucurbitacées préalablement séchées et broyées, à l'aide d'un solvant des huiles, puis à évaporer ledit solvant ou selon le procédé consistant à extraire les lipides des graines de cucurbitacées par pression mécanique des graines à froid.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, caractérisée
10 en ce que l'huile extraite des graines de cucurbitacées est utilisée selon une proportion comprise entre 0,01 et 95 %, de préférence entre 0,1 et 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des pathologies et/ou des désordres
15 cutanés liés à une exagération congénitale ou acquise de l'activité de la 5 α -réductase.

18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'hypertrophie prostatique, de l'adénome prostatique, de l'acné, de l'hyper séborrhée, de l'alopécie ou de l'hirsutisme.

19. Utilisation d'au moins une huile de graines de cucurbitacées choisies dans
20 le groupe constitué par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica, avantageusement le Lagenaria leucaritha, le Luffa acutangula, le Luffa cylindrica et le Momordica charantia, pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou dermatologique destinée au traitement de l'hypertrophie prostatique, de l'adénome prostatique, de l'acné, de l'hyper séborrhée, de l'alopécie ou de l'hirsutisme.

25 20. Utilisation d'au moins une huile de graines de cucurbitacées choisies dans le groupe constitué par le Lagenaria, le Luffa et le Momordica, avantageusement le Lagenaria leucaritha, le Luffa acutangula, le Luffa cylindrica et le Momordica charantia, dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal en tant qu'additif agissant pour inhiber l'activité de la 5- α réductase.

30 21. Utilisation selon la revendication 20, caractérisée en ce que l'huile des graines de cucurbitacées est extraite selon le procédé consistant à extraire les lipides totaux des graines de cucurbitacées préalablement séchées et broyées, à l'aide d'un

solvant des huiles, puis à évaporer ledit solvant ou selon le procédé consistant à extraire les lipides des graines de cucurbitacées par pression mécanique des graines à froid.

22. Utilisation selon la revendication 20 ou 21, caractérisée en ce que l'huile
5 des graines de cucurbitacées est présente dans l'aliment selon une proportion comprise entre 0,01 et 95 %, de préférence entre 0,1 et 30 % en poids, par rapport au poids total de l'aliment.



2826579

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 605359
FR 0108648

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DE 44 29 747 A (WILLIGE-ZIMZIK) 29 février 1996 (1996-02-29) * le document en entier *	1-11	A61K7/48 A61K7/06 A61K35/78
X	WO 01 05416 A (KHANNA) 25 janvier 2001 (2001-01-25) * le document en entier *	1-11	
X	TANDON ET AL.: "study of Cucumis Melo Momordica seed oil" J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 53, no. 11, novembre 1976 (1976-11), pages 1161-1162, XP000901224 * le document en entier *	1-11	
A	ARMOUGOM ET AL.: "composition en acides gras des extraits lipidiques de quelques graines de cucurbitacées tropicales" OLEAGINEUX CORPS GRAS LIPIDES, vol. 5, no. 4, juillet 1998 (1998-07), - août 1998 (1998-08), pages 323-328, XP000891603 * le document en entier *	1-22	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int. CL. 7) A61K A23L
A	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1989:72545 XP002196408 * abrégé *	1-22	
	-/-		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 avril 2002		Fischer, J.P.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



2826579

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 605359
FR 0108648

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1999:416742 XP002196409 * abrégé *	1-22	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1992:262300 XP002196410 * abrégé * & JP 04 036215 A (SUNSTAR INC.) 6 février 1992 (1992-02-06)	1-22	
A	DATABASE WPI Week 197722 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1977-39162y XP002196411 & JP 52 051033 A (OGAWA) * abrégé *	1-22	
A	DATABASE WPI Week 198722 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1987-154858 XP002196412 & JP 62 093214 A (SHISEIDO CO.) * abrégé *	1-22	
A	DE 41 11 569 A (ZIMZIK) 15 octobre 1992 (1992-10-15) * le document en entier *	1-22	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 avril 2002		Fischer, J.P.	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P4/C14)

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 605359
FR 0108648

EPO FORM 1503 12.89 (POMC14)

2826579

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0108648 FA 605359**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **17-04-2002**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 4429747	A	29-02-1996	DE 4429747 A1	29-02-1996
WO 0105416	A	25-01-2001	WO 0105416 A1	25-01-2001
			AU 1293600 A	05-02-2001
JP 04036215	A	06-02-1992	JP 2002050 C	20-12-1995
			JP 7025660 B	22-03-1995
JP 52051033	A	23-04-1977	JP 53046892 B	16-12-1978
JP 62093214	A	28-04-1987	AUCUN	
DE 4111569	A	15-10-1992	DE 4111569 A1	15-10-1992
WO 8705019	A	27-08-1987	US 4789749 A	06-12-1988
			AU 612566 B2	18-07-1991
			AU 7083187 A	09-09-1987
			DK 546887 A	19-10-1987
			EP 0258407 A1	09-03-1988
			JP 63502593 T	29-09-1988
			NO 874537 A	11-11-1987
			WO 8705019 A1	27-08-1987

EPO FORM P0465

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)